

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat għal dispersjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' koncentrat għal dispersjoni għall-infużjoni fih 2 mg doxorubicin hydrochloride f' formulazzjoni liposomal pegilata.

Celdoxome pegylated liposomal koncentrat għal dispersjoni għall-infużjoni, formulazzjoni ta' liposoma, huwa doxorubicin hydrochloride enkapsulat f' liposomi li għandhom methoxypolyethylene glycol (MPEG) marbut mal-wiċċ tagħhom. Dan il-proċess huwa magħruf bħala pegilazzjoni u jħares lill-liposomi milli jinqabdu mis-sistema ta' fagoċiti mononukleari (MPS, *mononuclear phagocyte system*) u dan iżid il-hin fiċ-ċirkolazzjoni fid-demm.

### Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull ml ta' koncentrat għal dispersjoni għall-infużjoni fih 9.6 mg soy phosphatidylcholine (mis-sojja) kompletament idroġenat (ara sezzjoni 4.3).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Koncentrat għal dispersjoni għall-infużjoni (koncentrat sterili)

Suspensjoni li jgħaddi d-dawl minnha u ta' kulur aħmar, b'pH ta' 6.5.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Celdoxome pegylated liposomal huwa indikat fl-adulti:

- bħala monoterapija għal pazjenti b'kanċer tas-sider metastatiku, meta jkun hemm riskju kardijaku akbar.
- għat-trattament ta' kanċer avvanzat tal-ovarji f'nisa li jkunu f'kors ta' kimoterapija tal-ewwel għażla bbażata fuq il-platinum.
- flimkien ma' bortezomib għat-trattament ta' mijeloma multipla progressiva f'pazjenti li rċevew mill-anqas terapija waħda minn qabel u li diġà kellhom trapjant jew ma jistax ikollhom trapjant tal-mudullun.
- għat-trattament ta' sarkoma ta' Kaposi (KS, *Kaposi's sarcoma*) relatata mal-AIDS f'pazjenti b'għadd ta' CD4 baxx ( $< 200$  limfoċiti CD4/mm<sup>3</sup>) u b'mard mukokutanju jew vixxerali estensiv.

Celdoxome pegylated liposomal jista' jintuża bħala kimoterapija sistemika tal-ewwel għażla, jew bħala kimoterapija tat-tieni għażla f'pazjenti b'AIDS-KS b'marda li baqgħet tinfirex bi, jew f'pazjenti intolleranti għal, kimoterapija sistemika kkombinata li ngħatat qabel li fiha mill-inqas tnejn mis-sustanzi li ġejjin: vinca alkaloid, bleomycin, u doxorubicin standard (jew anthracycline ieħor).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Celdoxome pegylated liposomal għandu jingħata biss taht is-superviżjoni ta' onkologu kwalifikat speċjalizzat fl-għoti ta' sustanzi ċitotossiċi.

Celdoxome pegylated liposomal għandu karatteristiċi farmakokinetiċi uniċi u m'għandux jintuża

minflok formulazzjonijiet oħra ta' doxorubicin hydrochloride.

## Požoloġija

### Kanċer tas-sider/kanċer tal-ovarji

Celdoxome pegylated liposomal għandu jingħata fil-vini b'doża ta' 50 mg/m<sup>2</sup> darba kull 4 ġimgħat sakemm il-marda ma jkollhiex progressjoni u l-pazjent jibqa' jittollera t-trattament.

### Mijeloma multipla

Celdoxome pegylated liposomal għandu jingħata bhala 30 mg/m<sup>2</sup> f'jum 4 tal-kors ta' 3 ġimgħat ta' bortezumib bhala infużjoni ta' siegħa mogħtija eżattament wara l-infużjoni ta' bortezumib. Il-kors ta' bortezumib jikkonsisti minn 1.3 mg/m<sup>2</sup> f'jiem 1, 4, 8, u 11 kull 3 ġimgħat. Id-doża għandha tiġi ripetuta sakemm il-pazjenti jkollhom rispons sodisfaċenti u jittolleraw it-trattament. Id-dożaġġ ta' Jum 4 taż-żewġ prodotti mediċinali jista' jkun ittardjat sa 48 siegħa kif meħtieġ mill-lat mediku. Id-doži ta' bortezumib għandhom ikunu mill-anqas 72 siegħa 'l bogħod minn xulxin.

### KS relatata mal-AIDS

Celdoxome pegylated liposomal għandu jingħata fil-vini b'doża ta' 20 mg/m<sup>2</sup> kull ġimgħatejn jew tliet ġimgħat. Intervalli iqsar minn 10 jjiem għandhom jiġu evitati peress li wiehed ma jistax jeskludi akkumulazzjoni tal-prodott mediċinali u zieda fit-tossicità. It-trattament tal-pazjenti għal xahrejn jew tliet xhur huwa rakkomandat biex jinkiseb rispons terapewtiku. It-trattament għandu jtkompla kif meħtieġ biex jinżamm ir-rispons terapewtiku.

### Għall-pazjenti kollha

Jekk il-pazjent ikollu sintomi jew sinjali bikrin ta' reazzjoni għall-infużjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8), l-infużjoni trid titwaqqaf immedjatament, premedikazzjonijiet xierqa għandhom jingħataw (antistamini u/jew kortikosteroidi li jahdmu għal żmien qasir) u t-trattament għandu jinbeda mill-ġdid b'rata mnaqqsa.

### Linji gwida għal modifikazzjoni tad-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal

Biex timmaniġġja reazzjonijiet avversi bħal eritrodisasteżija palmari-plantari (PPE, *palmar-plantar erythrodysesthesia*), stomatite jew tossicità ematoloġika, id-doża tista' titnaqqas jew tiġi ttardjata. Linji gwida għal modifikazzjoni fid-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal minhabba dawn ir-reazzjonijiet avversi jinstabu fit-tabelli hawn taht. Il-gradazzjoni ta' tossicità f'dawn it-tabelli hija bbażata fuq il-Kriterji tat-Tossicità tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI-CTC, *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*).

It-tabelli għal PPE (Tabella 1) u għal stomatite (Tabella 2) jagħtu l-iskeda segwita għal modifikazzjoni fid-doża fi provi kliniċi fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-ovarji (modifikazzjoni fiċ-ċiklu ta' trattament ta' 4 ġimgħat rakkomandat): jekk dawn it-tossicitajiet iseħħu f'pazjenti b'KS relatata mal-AIDS, iċ-ċiklu ta' trattament ta' 2 sa 3 ġimgħat rakkomandat jista' jiġi modifikat b'mod simili.

It-tabella għal tossicità ematoloġika (Tabella 3) tagħti l-iskeda segwita għal modifikazzjoni fid-doża fi provi kliniċi fit-trattament ta' pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-ovarji biss. Modifikazzjoni fid-doża għal pazjenti b'AIDS-KS hija provduta wara t-Tabella 4.

**Tabella 1. Eritrodisasteżija palmari plantari**

	Ġimgħa wara d-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal ta' qabel		
Grad ta' tossicità fl-istima kurrenti	Ġimgħa 4	Ġimgħa 5	Ġimgħa 6
Grad 1	Erga' agħti d-doża	Erga' agħti d-doża	Naqqas id-doża

(eritema hafifa, nefha, jew deskwamazazzjoni li ma tfixkilx l-attivitajiet ta' kuljum)	<b>sakemm</b> il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel tossiċità tal-ġilda ta' grad 3 jew 4, f'liema każ stenna ġimgha oħra	<b>sakemm</b> il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel tossiċità tal-ġilda ta' grad 3 jew 4, f'liema każ stenna ġimgha oħra	<b>b'25 %; erġa' lura ghal intervall ta' 4 ġimghat</b>
<b>Grad 2</b> (eritema, deskwamazazzjoni, jew nefha li tfixxkel, iżda li ma żżommx mill-attivitajiet normali; infafet żgħar jew ulċerazzjonijiet ta' anqas minn 2 ċm fid-dijametru)	<b>Stenna ġimgha oħra</b>	<b>Stenna ġimgha oħra</b>	<b>Naqqas id-doża b'25 %; erġa' lura ghal intervall ta' 4 ġimghat</b>
<b>Grad 3</b> (infafet, ulċerazzjoni, jew nefha li tfixxkel il-mixi jew l-attivitajiet normali ta' kuljum; ma tistax tilbes il-hwejjeġ tas-soltu)	<b>Stenna ġimgha oħra</b>	<b>Stenna ġimgha oħra</b>	<b>Waqqaf il-pazjent mit-ttrattament</b>
<b>Grad 4</b> (proċess lokalizzat jew mifruż li jikkawża kumplikazzjonijiet infettivi jew li jwassal li l-pazjent joqgħod fis-sodda jew jidhol l-isptar)	<b>Stenna ġimgha oħra</b>	<b>Stenna ġimgha oħra</b>	<b>Waqqaf il-pazjent mit-ttrattament</b>

**Tabella 2. Stomatite**

	<b>Ġimgha wara d-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal ta' qabel</b>		
<b>Grad ta' tossiċità fl-istima kurrenti</b>	<b>Ġimgha 4</b>	<b>Ġimgha 5</b>	<b>Ġimgha 6</b>
<b>Grad 1</b> (ulċeri li ma jwegġghux, eritema, jew selha hafifa)	<b>Erga' agħti d-doża sakemm il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel stomatite ta' grad 3 jew 4 f'liema każ stenna ġimgha oħra</b>	<b>Erga' agħti d-doża sakemm il-pazjent ma jkunx ġarrab qabel stomatite ta' grad 3 jew 4 f'liema każ stenna ġimgha oħra</b>	<b>Naqqas id-doża b'25 %; erġa' lura ghal intervall ta' 4 ġimghat jew waqqaf il-pazjent mit-ttrattament skont l-istima tat-tabib</b>
<b>Grad 2</b> (eritema bl-uġiġh, edima, jew ulċeri, iżda tista' tiekol)	<b>Stenna ġimgha oħra</b>	<b>Stenna ġimgha oħra</b>	<b>Naqqas id-doża b'25 %; erġa' lura ghal intervall ta' 4 ġimghat jew waqqaf il-pazjent mit-ttrattament skont l-istima tat-tabib</b>
<b>Grad 3</b> (eritema bl-uġiġh, edima, jew ulċeri, u ma tistax tiekol)	<b>Stenna ġimgha oħra</b>	<b>Stenna ġimgha oħra</b>	<b>Waqqaf il-pazjent mit-ttrattament</b>
<b>Grad 4</b> (teħtieġ appoġġ parenterali jew enterali)	<b>Stenna ġimgha oħra</b>	<b>Stenna ġimgha oħra</b>	<b>Waqqaf il-pazjent mit-ttrattament</b>

**Tabella 3. Tossiċità ematoloġika (ANC jew plejtlits) - immaniġjar ta' pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-ovarji**

<b>GRAD</b>	<b>ANC</b>	<b>PLEJTLITS</b>	<b>MODIFIKAZZJONI</b>
<b>Grad 1</b>	1 500 – 1 900	75 000 – 150 000	Kompli t-trattament minghajr tnaqqis fid-doża.
<b>Grad 2</b>	1 000 – < 1 500	50 000 – < 75 000	Stenna sakemm jintlaħaq ANC ta' $\geq 1\,500$ u plejtlits ta' $\geq 75\,000$ ; erga' ddoża minghajr tnaqqis fid-doża.
<b>Grad 3</b>	500 – < 1 000	25 000 – < 50 000	Stenna sakemm jintlaħaq ANC ta' $\geq 1\,500$ u plejtlits ta' $\geq 75\,000$ ; erga' ddoża minghajr tnaqqis fid-doża.
<b>Grad 4</b>	< 500	< 25000	Stenna sakemm jintlaħaq ANC ta' $\geq 1\,500$ u plejtlits ta' $\geq 75\,000$ ; naqqas id-doża b'25% jew kompli bid-doża shiħa u appoġġ b'fattur tat-tkabbir.

Għall-pazjenti b'mijeloma multipla ttrattati b'Celdoxome pegylated liposomal flimkien ma' bortezomib li jkollhom PPE jew stomatite, id-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal għandha tkun modifikata kif spjegat fit-Tabelli 1 u 2 hawn fuq rispettivament. Tabella 4 hawn taħt tipprovdni l-iskeda li tiġi segwita għal modifikazzjonijiet oħrajn fid-doži fil-prova klinika fit-trattament ta' pazjenti b'mijeloma multipla li jkunu qed jirċievu terapija b'tahlita ta' Celdoxome pegylated liposomal u bortezomib. Għal informazzjoni aktar dettaljata dwar id-dożaġġ ta' bortezomib u aġġustamenti tad-doži, ara l-SmPC ta' bortezomib.

**Tabella 4. Aġġustamenti tad-doži għal terapija kombinata ta' Celdoxome pegylated liposomal + bortezomib – pazjenti b'mijeloma multipla**

<b>Stat tal-pazjent</b>	<b>Celdoxome pegylated liposomal</b>	<b>Bortezomib</b>
Deni $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ u ANC < $1\,000/\text{mm}^3$	Tiddożax dan iċ-ċiklu jekk qabel jum 4; jekk wara jum 4, naqqas id-doża li jmiss b'25 %.	Naqqas id-doża li jmiss b'25 %.
Fi kwalunkwe jum tal-ġotti tal-mediċina wara Jum 1 ta' kull ċiklu: Għadd tal-plejtlits < $25\,000/\text{mm}^3$ Emoglobina < 8 g/dl ANC < $500/\text{mm}^3$	Tiddożax dan iċ-ċiklu jekk qabel jum 4; jekk wara jum 4, naqqas id-doża li jmiss b'25 % fiċ-ċikli li jmiss jekk bortezomib ikun imnaqqas minhabba tossiċità ematoloġika.*	Tiddożax; jekk 2 doži jew aktar ma jingħatawx f'ċiklu, naqqas id-doża b'25 % fiċ-ċikli li jkun immiss.
Tossiċità mhux ematoloġika mhux relatata mal-mediċina ta' Grad 3 jew 4	Tiddożax sakemm ikun hemm irkupru għal grad < 2 u naqqas id-doża b'25 % għad-doži sussegwenti kollha.	Tiddożax sakemm ikun hemm irkupru għal grad < 2 u naqqas id-doża b'25 % għad-doži sussegwenti kollha.
Ugħigh newropatiku jew newropatija periferali	L-ebda tibdil fid-doża.	Ara l-SmPC għal bortezomib.

\*għal aktar informazzjoni dwar aġġustament fid-doża u d-dożaġġ ta' bortezomib, ara l-SmPC ta' bortezomib

Għal pazjenti b'AIDS-KS trattati b'Celdoxome pegylated liposomal, tossiċità ematoloġika tista' tehtieg tnaqqis fid-doża jew waqfien jew ittardjar tat-terapija. It-trattament b'doxorubicin liposomal għandu jitwaqqaf temporanjament f'pazjenti meta l-għadd ta' ANC ikun <  $1\,000/\text{mm}^3$  u/jew l-għadd tal-plejtlits ikun <  $50\,000/\text{mm}^3$ . G-CSF (jew GM-CSF) jista' jingħata bhala terapija konkomitanti biex isostni l-għadd taċ-ċelluli fid-demmi meta l-għadd tal-ANC jkun <  $1\,000/\text{mm}^3$  fiċ-ċikli sussegwenti.

### Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetika ta' doxorubicin liposomal determinata f' numru żgħir ta' pazjenti b'livelli ta' bilirubina totali għolja ma kinitx differenti minn dik f' pazjenti b'bilirubina totali normali; madankollu sakemm ma tinkisibx aktar esperjenza, id-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal f' pazjenti b'funzjoni epatika indebolita għandha jitnaqqas skont l-esperjenza miksuba mill-programmi ta' provi kliniċi tas-sider jew tal-ovarji kif ġej: fil-bidu tat-terapija, jekk il-bilirubina tkun bejn 1.2-3.0 mg/dl, l-ewwel doża titnaqqas b'25 %. Jekk il-bilirubina tkun > 3.0 mg/dl, l-ewwel doża titnaqqas b'50 %. Jekk il-pazjent jittollera l-ewwel doża mingħajr żieda ta' bilirubina fis-serum jew ta' enzimi tal-fwied, id-doża għaċ-ċiklu 2 tista' tiżdied għall-livell ta' doża li jmiss, jiġifieri, jekk imnaqqas b'25 % għall-ewwel doża, id-doża tista' tiżdied għad-doża shiha għaċ-ċiklu 2; jekk imnaqqas b'50 % għall-ewwel doża, id-doża tista' tiżdied għal 75 % tad-doża shiha għaċ-ċiklu 2. Id-doża tista' tiżdied għad-doża shiha għaċ-ċikli ta' wara jekk ikun ittollerat. Celdoxome pegylated liposomal jista' jingħata lil pazjenti b'metastasi fil-fwied u li għandhom żieda ta' bilirubina u enzimi tal-fwied sa 4 x l-ogħla limitu tal-medda normali. Qabel jingħata Celdoxome pegylated liposomal, il-funzjoni tal-fwied trid tiġi evalwata permezz ta' testijiet kliniċi konvenzjonali tal-laboratorju bhalma huma ALT/AST, alkaline phosphatase u bilirubina.

### Indeboliment renali

Peress li doxorubicin jiġi metabolizzat mill-fwied u jitneħħa mill-ġisem fil-bila, m'għandhiex tkun meħtieġa modifikazzjoni fid-doża. *Data* farmakokinetika tal-popolazzjoni (fil-medda ta' tneħħija tal-kreatinina ittestjata ta' 30-156 ml/min) turi li t-neħħija ta' doxorubicin liposomal mhix affettwata mill-funzjoni tal-kliwi. M'hemmx *data* farmakokinetika disponibbli dwar pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' anqas minn 30 ml/min.

### Pazjenti b'KS relatata ma' AIDS li tkun tneħħitilhom il-milsa

Peress illi m'hemmx esperjenza b'Celdoxome pegylated liposomal f' pazjenti li tkun tneħħitilhom il-milsa, it-trattament b'Celdoxome pegylated liposomal mhux rakkomandat.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza fit-tfal hija limitata. Celdoxome pegylated liposomal mhux rakkomandat fi tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena.

### Anzjani

Analizi bbażata fuq popolazzjoni turi li fil-medda ttestjata (21–75 sena) l-età ma tibdilx il-farmakokinetika ta' Celdoxome pegylated liposomal b'mod sinifikanti.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Celdoxome pegylated liposomal irid jingħata bħala infużjoni fil-vini. Għal aktar istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni u prekawzjonijiet speċjali għall-immaniġġjar ara sezzjoni 6.6.

Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jingħata bħala injezzjoni bolus jew bħala dispersjoni mhix dilwita. Huwa rakkomandat li l-pajp tal-infużjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal jitqabbad mill-port tal-ġenb ta' infużjoni fil-vini ta' 5 % (50 mg/ml) glucose biex tiġi dilwita aktar u biex jonqos ir-riskju ta' trombożi u ta' estravażjoni. L-infużjoni tista' tingħata minn vina periferali. M'għandhomx jintużaw filtri fil-pajp. Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jingħata għol-muskoli jew taħt il-ġilda (ara sezzjoni 6.6).

Għal dozi ta' < 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi dilwit f'250 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose.

Għal dozi ta' ≥ 90 mg: Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi dilwit f'500 ml ta' soluzzjoni

għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose.

#### Kanċer tas-sider/kanċer tal-ovarji/mijeloma multipla

Biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-infużjoni, l-ewwel doża għandha tingħata b'rata ta' mhux aktar minn 1 mg/minuta. Jekk ma tkunx osservata reazzjoni għall-infużjoni, l-infużjonijiet ta' Celdoxome pegylated liposomal li jingħataw wara jistgħu jingħataw fuq medda ta' 60 minuta.

F'dawk il-pazjenti li jkollhom reazzjoni għall-infużjoni, il-metodu tal-infużjoni għandu jiġi modifikat kif ġej:

5 % tad-doża kollha għandha tiġi infuża bil-mod matul l-ewwel 15-il minuta. Jekk din tkun ittollerata mingħajr reazzjoni, ir-rata tal-infużjoni imbagħad tista' tiġi rduppjata għall-15-il minuta ta' wara. Jekk ittollerata, l-infużjoni tista' titlesta fis-sieġha li jkun imiss b'hin totali tal-infużjoni ta' 90 minuta.

#### KS relatata mal-AIDS

Id-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal għandha tiġi dilwita f'250 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose u tingħata permezz ta' infużjoni fil-vini fuq medda ta' 30 minuta.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għall-karawett jew għas-sojja, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jintuża għat-trattament ta' AIDS-KS li tista' tiġi trattata b'mod effettiv b'terapija lokali jew sistemika ta' alfa-interferon.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Minhabba d-differenza fil-profilu farmakokinetiċi u l-iskedi tad-dożaġġ, Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jinbidel ma' formulazzjonijiet oħra ta' doxorubicin hydrochloride.

#### Tossicità kardijaka

Huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha li jkunu qed jieħdu doxorubicin liposomal i jsrillhom monitoraġġ tal-ECG frekwenti u ta' rutina. Tibdil temporanju fl-ECG bħal iċċattjar tat-T-wave, dipressjoni tas-segment S-T u aritmiji beninni mhumiex meqjusa bħala sinjali li bilfors għandha titwaqqaf it-terapija b'doxorubicin liposomal. Madankollu tnaqqis tal-kumpless QRS jitqies li hu iżjed indikattiv ta' tossicità kardijaka. Jekk isseħħ din il-bidla, għandu jiġi kkunsidrat it-test l-iżjed definittiv għall-ħsara mijokardijaka kkawżata minn anthracycline jiġifieri bijopsija endomijokardijaka.

Metodi iżjed speċifiċi għall-evalwazzjoni u l-monitoraġġ tal-funzjoni tal-qalb meta mqabbla mal-ECG huma l-kejl tal-porzjon imbuttat 'l barra mill-ventriklju tax-xellug permezz ta' ekokardjografija jew preferibbilment permezz ta' Anġjografija *Multigated* (MUGA, *Multigated Angiography*). Dawn il-metodi għandhom jintużaw bħala rutina qabel ma tinbeda t-terapija b'doxorubicin liposomal u jergħu jiġu ripetuti perjodikament waqt it-trattament. L-evalwazzjoni tal-funzjoni tal-ventriklju tax-xellug titqies bħala mandatorja qabel kull għoti addizzjonali ta' doxorubicin liposomal li jaqbeż id-doża kumulattiva tul il-ħajja ta' anthracycline ta' 450 mg/m<sup>2</sup>.

It-testijiet u l-metodi ta' evalwazzjoni msemmija hawn fuq rigward il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-qalb waqt it-terapija b'anthracycline għandhom isiru fl-ordni li ġejja: monitoraġġ b'ECG, kejl tal-porzjon imbuttat 'l barra mill-ventriklju tax-xellug, bijopsija endomijokardijaka. Jekk ir-riżultat ta' xi test jindika ħsara fil-qalb li tista' tkun marbuta mat-terapija b'doxorubicin liposomal, il-benefiċċju li titkompla t-terapija għandu jitqies bir-reqqa kontra r-riskju ta' ħsara mijokardijaka.

F'pazjenti b'mard tal-qalb li jeħtieġu trattament, doxorubicin liposomal għandu jingħata biss meta l-benefiċċju jegħleb ir-riskju għall-pazjent.

Għandu jkun hemm attenzjoni f'pazjenti b'funzjoni tal-qalb indebolit li jkunu qed jieħdu doxorubicin liposomal.

Meta jkun hemm suspett ta' kardjomijopatija, jiġifieri l-porzjon imbuttat 'l barra mill-ventriklju tax-xellug ikun naqas sostanzjalment meta mqabbel mal-valuri ta' qabel it-trattament u/jew meta l-porzjon imbuttat 'l barra mill-ventriklju tax-xellug ikun naqas minn valur pronjostikament rilevanti (eż., < 45 %), bijopsija endomijokardijaka tista' tiġi kkunsidrata u l-benefiċċju tat-tkomplija tat-terapija għandu jitqies bir-reqqa kontra r-riskju ta' żvilupp ta' hsara irriversibbli fil-qalb.

Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva minhabba kardjomijopatija tista' sseħħ għall-għarrieda, mingħajr tibdil fl-ECG minn qabel u tista' tiġi osservata wkoll bosta ġimghat wara li tkun intemmet it-terapija.

Wieħed għandu joqgħod attent f'pazjenti li jkunu ngħataw anthracyclines oħra. Id-doża totali ta' doxorubicin hydrochloride għandha tinkludi wkoll kull terapija preċedenti (jew konkomitanti) b'sustanzi kardjotossiċi bħal anthracyclines/anthraquinones oħra jew eż., 5-fluorouracil. Tossiċità kardijaka tista' sseħħ ukoll b'dożi kumulattivi ta' anthracycline ta' naqas minn 450 mg/m<sup>2</sup> f'pazjenti li jkunu rċevew irradjazzjoni medjastinali jew dawk li jkunu qegħdin jirċievu wkoll terapija b'cyclophosphamide.

Il-profil tas-sigurtà kardijaka għall-iskeda ta' dożaġġ rakkomandata kemm għall-kanċer tas-sider kif ukoll għal dak tal-ovarji (50 mg/m<sup>2</sup>) hu simili għall-profil ta' 20 mg/m<sup>2</sup> f'pazjenti b'AIDS-KS (ara sezzjoni 4.8)

### Majelosoppressjoni

Hafna pazjenti trattati b'doxorubicin liposomal jkollhom majelosoppressjoni fil-linja bażi minhabba fatturi bħalma huma l-marda tal-HIV eżistenti minn qabel tagħhom jew għadd kbir ta' prodott mediċinali li jittiehed b'mod konkomitanti jew li ttiehed qabel, jew tumuri li jinvolvu l-mudullun. Fil-prova piviali f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji ittrattati b'doża ta' 50 mg/m<sup>2</sup>, il-majelosoppressjoni ġeneralment kienet hafifa sa moderata, reversibbli u ma kinitx marbuta ma' episodji ta' infezzjoni newtopenika jew sepsis. Barra minn dan, fi prova klinika kkontrollata ta' doxorubicin liposomal vs. topotecan, l-inċidenza ta' sepsis relatat mat-trattament kienet sostanzjalment naqas f'pazjent b'kanċer tal-ovarji ttrattati b'doxorubicin liposomal meta mqabbla mal-grupp ta' pazjenti li ngħataw trattament b'topotecan. Inċidenza baxxa simili ta' majelosoppressjoni kienet osservata f'pazjenti b'kanċer tas-sider metastatiku li rċevew doxorubicin liposomal fi prova klinika tal-ewwel għażla. B'kuntrast mal-esperjenza f'pazjenti b'kanċer tas-sider jew tal-ovarji, il-majelosoppressjoni tidher li hija l-avveniment avvers li jillimita d-doża f'pazjenti b'AIDS-KS (ara sezzjoni 4.8). Minhabba l-potenzjal ta' soppressjoni tal-mudullun, l-għadd perijodiku tad-demem għandu jsir ta' spiss waqt it-terapija b'doxorubicin liposomal, u tal-naqas qabel kull doża ta' doxorubicin liposomal.

Majelosoppressjoni severa u persistenti tista' twassal għal superinfezzjoni jew emorragija.

Fi provi kliniċi kkontrollati f'pazjenti b'AIDS-KS mqabbla ma' kors ta' bleomycin/vincristine, infezzjonijiet opportunistiċi deħru li kienu iżjed frekwenti waqt trattament b'doxorubicin liposomal. Il-pazjenti u t-tobba għandhom ikunu konxji ta' din l-inċidenza ogħla u jieħdu l-passi meħtieġa.

### Tumuri malinni ematoloġiċi sekondarji

Bħal ma jiġri b'sustanzi antineoplastiċi oħra li jagħmlu hsara lid-DNA, ġew rappurtati lewkemiji majelodi sekondarji akuti u majelodisplazji f'pazjenti li jkunu rċevew trattament ikkombinat ma' doxorubicin. Għalhekk, kwalunkwe pazjent ittrattat b'doxorubicin għandu jinżamm taħt superviżjoni ematoloġika.

### Neoplażmi orali sekondarji

Każijiet rari hafna ta' kanċer orali sekondarju ġew irrapportati f'pazjenti b'esponiment fit-tul (aktar



minn sena) għal doxorubicin liposomal jew dawk li rċevew doża kumulattiva ta' doxorubicin liposomal ta' aktar minn 720 mg/m<sup>2</sup>. Każijiet ta' kanċer orali sekondarju kienu ddijanostikati kemm waqt it-trattament b'doxorubicin liposomal, u sa 6 snin wara l-aħħar doża. Il-pazjenti għandhom jiġu eżaminati f'intervalli regolari għall-preżenza ta' ulċerazzjoni orali jew għal kwalunkwe skonfort orali li jista' jkun indikattiv ta' kanċer orali sekondarju.

### Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Reazzjonijiet għall-infużjoni serji u xi kultant ta' theddida għal ħajja, li huma kkaratterizzati minn reazzjonijiet li jixbhu l-allergiji jew reazzjoni anafilattojda, b'sintomi li jinkludu azzma, fwawar, raxx b'urtikarja, uġiġh fis-sider, deni, pressjoni għolja, takikardija, ħakk, għaraq, qtuġh ta' nifs, edima fil-wiċċ, tkexkix ta' bard, uġiġh fid-dahar, tagħfis fis-sider u fil-grizmejn u/jew pressjoni baxxa jistgħu jseħħu f'temp ta' minuti minn meta tinbeda l-infużjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal. Rari ħafna, konvulżjonijiet kienu osservati wkola bħala relatati ma' reazzjonijiet għall-infużjoni. Il-waqfien temporanju tal-infużjoni normalment isolvi dawn is-sintomi mingħajr aktar terapija. Madankollu għandu jkun hemm lesteri għall-użu immedjat il-mediċini għat-trattament ta' dawn is-sintomi (eż. antistamini, kortikosteroidi, adrenalina u mediċini kontra l-konvulżjonijiet), kif ukoll tagħmir ta' emerġenza. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti t-trattament jista' jerga jinbeda wara li s-sintomi kollha jkun għebu, mingħajr ma jerġgħu jseħħu. Ir-reazzjonijiet għall-infużjoni rari jerġgħu jseħħu wara l-ewwel ċiklu ta' trattament. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-infużjoni, l-ewwel doża għandha tingħata b'rata ta' mhux aktar minn 1 mg/minuta (ara sezzjoni 4.2).

### Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari (PPE, *Palmar plantar erythrodysesthesia*)

PPE hija kkaratterizzata minn raxx makulari aħmar li juġġha u li jidher f'daqqa fil-ġilda. F'pazjenti li jkollhom dan l-avveniment, huwa ġeneralment jidher wara żewġ jew tliet ċikli ta' trattament. Titjib ġeneralment iseħħ fi żmien ġimġha sa ġimagħtejn, u f'xi każijiet, jista' jiehu sa 4 ġimġhat jew aktar biex ifieq għalkollox. Pyridoxine b'doża ta' 50-150 mg kuljum u kortikosteroidi ntużaw għall-profilassi u t-trattament ta' PPE, madankollu, dawn it-terapiji ma ġewx evalwati fi provi ta' fażi III. Strateġiji oħra biex jevitaw u jittrattaw PPE jinkludu li żżomm l-idejn u s-saqajn friski, billi tesponihom għal ilma frisk (tghaddis fl-ilma, banjijiet, jew għawm), tevita shana eċċessiva/ilma shun wisq u ma żżommhom ristretti (l-ebda kalzetti, ingwanti, jew żraben li huma ssikkati). PPE tidher li hija marbuta primarjament mal-iskeda tad-doża u tista' titnaqqas billi ttawwal l-intervall tad-doża b'ġimġha sa ġimagħtejn (ara sezzjoni 4.2). Madankollu, din ir-reazzjoni tista' tkun severa u debilitanti f'xi pazjenti u tista' tkun teħtieġ it-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.8).

### Mard interstizjali tal-pulmun (ILD, *interstitial lung disease*)

Ġie osservat mard interstizjali tal-pulmun (ILD), li jista' jkollu bidu akut, f'pazjenti li kienu qed jirċievu doxorubicin liposomal pegilat, inklużi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). Jekk il-pazjenti jesperjenzaw aggravar tas-sintomi respiratorji bħal dispnea, soġhla xotta, u deni, Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi interrott u l-pazjent għandu jiġi investigat minnufih. Jekk jiġi kkonfermat ILD, Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi mwaqqaf u l-pazjent jiġi ttrattat kif xieraq.

### Estravażjoni

Għalkemm nekrozi lokali wara estravażjoni għet irrappurtata b'mod rari ħafna, Celdoxome pegylated liposomal huwa meqjus li huwa irritant. Studji fl-animali jindikaw li l-għoti ta' doxorubicin hydrochloride bħala formulazzjoni liposomal tnaqqas il-possibbiltà ta' korriment b'estravażjoni. Jekk iseħħ kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' estravażjoni (eż., tingiż, eritema) l-infużjoni trid titwaqqaf immedjatament u terġa' tinbeda go vina oħra. L-applikazzjoni tas-silġ fuq il-post tal-estravażjoni għal madwar 30 minuta jista' jgħin biex itaffi r-reazzjoni lokali. Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jingħata permezz tar-rotta ta' ġol-muskoli jew taħt il-ġilda.

### Pazjenti dijabetiċi

Jekk jogħġbok innota li kull kunjett ta' Celdoxome pegylated liposomal fih sucrose u li d-doża tingħata f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose.

Għal avvenimenti avversi komuni li jeħtiegu modifikazzjoni jew twaqqif tad-doża ara sezzjoni 4.8.

### Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twestaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali b'doxorubicin liposomal, għalkemm provi ta' fażi II ta' kombinazzjoni ma' sustanzi kimoterapewtiċi konvenzjonali twestqu f'pazjenti b'tumuri malinni ġinekoloġi. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jinteraġixxu ma' doxorubicin hydrochloride standard. Bhal preparazzjonijiet ta' doxorubicin hydrochloride oħra, Celdoxome pegylated liposomal jista' jsaħħaħ it-tossicità ta' terapija oħrajn kontra l-kanċer. Fi provi kliniċi f'pazjenti b'tumuri solidi (inklużi kanċer tas-sider u tal-ovarji) li ngħataw fl-istess żmien cyclophosphamide jew taxanes, ma kienux osservati tossiċitajiet oħra godda. F'pazjenti bl-AIDS ġie rrapportat li kien hemm aggravar ta' ċistite emorraġika indotta minn cyclophosphamide u zieda fl-epatotossicità ta' 6-mercaptopurine b'doxorubicin hydrochloride standard. Kawtela għandha tiġi eżerċitata meta jingħataw sustanzi ċitotossiċi oħra, speċjalment sustanzi majelotossiċi, fl-istess żmien.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw it-tqala waqt li huma jew sehibhom ikunu qed jieħdu Celdoxome pegylated liposomal u fis-sitt xhur wara li jtemmu t-terapija b'Celdoxome pegylated liposomal (ara sezzjoni 5.3).

#### Tqala

Hemm suspett li doxorubicin hydrochloride jikkawża difetti serji tat-twelid meta jingħata waqt it-tqala. Għalhekk Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk doxorubicin hydrochloride jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minħabba li hafna prodotti mediċinali, li jinkludu anthracyclines, jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, u minħabba li jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li jkunu qed jitreddgħu, l-ommijiet għandhom jieqfu milli jreddgħu qabel ma jibdew it-trattament b'doxorubicin hydrochloride. Esperti tas-saħħa jirrakkomandaw li nisa infettati bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom fl-ebda ċirkostanza biex ma jgħaddulhomx l-infezzjoni tal-HIV.

#### Fertilità

L-effett ta' doxorubicin hydrochloride fuq il-fertilità tal-bniedem ma ġiex evalwat (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Doxorubicin hydrochloride m'għandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, fil-provi kliniċi li saru s'issa, l-istrudament u n-ngħas ġew assoċjati mal-għoti ta' doxorubicin hydrochloride b'mod mhux frekwenti (< 5 %). Pazjenti li jbatu minn dawn l-effetti għandhom jevitaw li jsuqu jew li jhaddmu magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ( $\geq 20\%$ ) kienu newtrogenija, nawsja, lewkopenija, anemija u gheja.

Reazzjonijiet avversi severi (reazzjonijiet avversi ta' Grad 3/4 li jseħhu fi  $\geq 2\%$  tal-pazjenti) kienu newtrogenija, PPE, lewkopenija, limfopenija, anemija, tromboċitopenija, stomatite, gheja, dijarea, rimettar, nawsja, deni, qtugh ta' nifs, u pulmonite. Reazzjonijiet avversi severi rappurtati b'mod anqas frekwenti kienu jinkludu pulmonite bi Pneumocystis jirovecii, uġiġh fl-addome, infezzjoni b'ċitomegalovirus inkluż korjoretinite b'ċitomegalovirus, astenja, waqfien tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, emboliżmu fil-pulmun, tromboflebite, trombozi fil-vini, reazzjoni anafilattika, reazzjoni anafilaktojd, nekrolisi tossika tal-epidermide u s-sindrome ta' Stevens-Johnson.

### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Tabella 5 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina li seħew f'pazjenti li kienu qed jirċievu Celdoxome pegylated liposomal f'4 231 pazjent għat-trattament ta' kanċer tas-sider, kanċer tal-ovarji, mijeloma multipla u KS marbuta mal-AIDS. Huma inklużi wkoll reazzjonijiet avversi ta' wara t-tqegħid fis-suq, indikati b'<sup>a</sup>b'. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ), rari ħafna ( $< 1/10000$ ) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, fejn rilevanti, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel.

**Tabella 5: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'Celdoxome pegylated liposomal**

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza tal-grad kollha	Reazzjoni avversa tal-medicina
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Sepsis
		Pulmonite
		Pulmonite bi pneumocystis jirovecii
		Infezzjoni b'ċitomegalovirus inkluż korjoretinite b'ċitomegalovirus
		Infezzjoni b'Mycobacterium avium complex
		Kandidjasi
		Herpes zoster
		Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
		Infezzjoni
		Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs
		Kandidjasi fil-halq
		Follikulite
		Faringjite
		Nazofaringjite
Mhux komuni	Mhux komuni	Herpes simplex
		Infezzjoni bil-fungu
Rari	Rari	Infezzjoni opportunistika (inkluż <i>Aspergillus</i> , <i>Istoplastma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mikrosporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Stafilokokkus</i> , <i>Toksoplastma</i> , <i>Tuberkulozi</i> ) <sup>a</sup>
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi)	Mhux magħrufa	Lewkimja majeloidje akuta <sup>b</sup>
		Sindrome mijelodisplastiku <sup>b</sup>
		Neoplażma fil-halq <sup>b</sup>

ċesti u polipi)		
Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Lewkopenija
		Newtrogenija
		Limfopenija
		Anemija (inkluż ipokromika)
	Komuni	Tromboċitopenija
		Newtrogenija bid-deni
	Mhux komuni	Pancitopenija
	Tromboċitożi	
Rari	Insuffiċjenza tal-mudullun	
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva
		Reazzjoni anafilattika
	Rari	Reazzjoni anafilaktojd
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
		<i>Cachexia</i>
	Komuni	Deidratazzjoni
		Ipokalmija
		Iponatrimija
		Ipokalcimija
		Iperkalmija
Mhux komuni	Ipomanjesimija	
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Stat ta' konfużjoni
		Ansjetà
		Depressjoni
		Insomnija
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Newropatija periferali
		Newropatija tas-sensazzjoni periferali
		Nevralġija
		Paresteżija
		Ipoesteżija
		Disgewżja
		Uġiġh ta' ras
		Letarġija
		Sturdament
		Mhux komuni
	Konvulżjoni	
	Sinkope	
	Disesteżija	
Disturbi fl-ġhajnejn	Komuni	Konġuntivite
	Mhux komuni	Vista mċajpra
		Żieda fil-hruġ tad-dmugħ
	Rari	Retinite
Disturbi fil-qalb <sup>a</sup>	Komuni	Takikardija
		Mhux komuni
	Waqfien tal-qalb	
	Insuffiċjenza tal-qalb	
	Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva	
	Mijopatija tal-qalb	
	Tossicità tal-qalb	
	Rari	Arritmija tal-ventrikulu
		Imblokk f'ferġha ta' ġhadd ta' nervituri fin-naħa tal-lemin tas-sistema ta' konduzzjoni elettrika tal-qalb
		Disturb fil-konduzzjoni

		Imblokk atrijovetrikulari
Disturbi vaskulari	Komuni	Ċjanoži
		Pressjoni għolja
		Pressjoni baxxa
		Fwawar
	Mhux komuni	Embolizmu fil-pulmun
		Nekrozi fil-post tal-infużjoni (inkluż nekrozi tat-tessut artab u nekrozi tal-ġilda)
		Flebite
		Pressjoni ortostatika baxxa
	Rari	Tromboflebite
		Trombozi fil-vini
Važodilatazzjoni		
Disturbi respiratorji toraċi u medjastinali	Komuni	Qtugh ta' nifs
		Qtugh ta' nifs meta tagħmel sforz fiżiku
		Epistassi
		Sogħla
	Mhux komuni	Ażżma
		Skumdità fis-sider
	Rari	Tagħfis fil-gerżuma
	Mhux Magħruf	Mard interstizjali tal-pulmun
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Stomatite
		Nawsja
		Rimettar
		Dijarea
		Stitikezza
	Komuni	Gastrite
		Stomatite aftuża
		Ulċerazzjoni fil-ħalq
		Dispepsja
		Disfaġja
		Ostjofaġite
		Ugħigh fl-addome
		Ugħigh in-naħa ta' fuq tal-addome
		Ugħigh fil-ħalq
		Ħalq xott
	Mhux komuni	Gass
		Ġingivite
	Rari	Glossite
		Ulċerazzjoni fix-xofftejn
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni hafna	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari <sup>a</sup>
		Raxx (inkluż eritematuż, makulopapulari u papulari)
		Alopeċja
	Komuni	Tqaxxir tal-ġilda
		Nuffata
		Ġilda xotta
		Eritema
		Ħakk
		Iperidrozi
		Pigmentazzjoni żejda fil-ġilda
	Mhux komuni	Dermatite
		Dermatite bil-qxur
		Akne
		Ulċera fil-ġilda

		Dermatite allergika Urtikarja Telf tal-kulur tal-ġilda Petekje Disturb fil-pigmentazzjoni Disturb fid-dwiefer
	Rari	Nekrolisi tossika tal-epidermide Eritema multiforme Dermatite bulluża Keratoži likenojde
	Mhux magħrufa	Sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>b</sup>
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Uġiġh muskuluskelettriku (inkluż uġiġh muskuluskelettriku fis-sider, uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-idejn jew fis-saqajn)
	Komuni	Spažmi fil-muskoli
		Mijaġġja
		Artralġja
Mhux komuni	Uġiġh fl-ghadam	
		Dghufija fil-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Disurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva	Mhux komuni	Uġiġh fis-sider
	Rari	Infezzjoni fil-vaġina
		Eritema fl-iskrotum
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Deni
		Gheja
	Komuni	Reazzjoni marbuta mal-infuzjoni
		Uġiġh
		Uġiġh fis-sider
		Mard jixbah l-influwenza
		Tkexxix ta' bard
		Infjammazzjoni fil-mukuża
		Astenja
		Telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard
		Edima
		Edima periferali
	Mhux komuni	Estravażjoni fil-post tal-ġhoti
		Reazzjoni fil-post tal-injezzjoni
Edima fil-wiċċ		
Ipertermja		
Rari	Disturb fil-membrana mukuża	
Investigazzjonijiet	Komuni	Tnaqqis fil-piż
	Mhux komuni	Tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra
	Rari	Riżultati mhux normali ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied (inkluż zieda fil-bilirubina fid-demmm, zieda fl-Alanine aminotransferase u zieda fl-Aspartate aminotransferase)
		Zieda fil-kreatinina fid-demmm
Korriment, avvalenament u komplikazzjonijiet ta' xi procedura	Mhux komuni	Fenomeni ta' tiġdid ta' infjammazzjoni fil-ġilda minhabba radjazzjoni preċedenti <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula"

<sup>b</sup> Reazzjoni avversa wara t-tqeghid fis-suq

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

### Eritrodisasteżija palmari-plantari

L-aktar effett komuni mhux mixtieq irrappurtat fi provi kliniċi tas-sider/tal-ovarji kien eritrodisasteżija palmari-plantari (PPE, *palmar-plantar erythrodysesthesia*). L-inċidenza globali irrappurtata ta' PPE kienet ta' 41.3 % u 51.1 % fil-provi kliniċi tas-sider u tal-ovarji, rispettivament. Dawn l-effetti kienu l-biċċa l-kbira ħfief, b'każijiet severi (grad 3) irrappurtati f' 16.3 % u 19.6 % tal-pazjenti. L-inċidenza irrappurtata ta' każijiet ta' theddida għall-ħajja (grad 4) kienet ta' < 1 %. PPE b'mod mhux frekwenti wasslet għal twaqqif permanenti tat-trattament (1.9 % u 10.8 %). PPE giet irrappurtata f' 16 % tal-pazjenti b'mijeloma multipla trattati b'Celoxome pegylated liposomal flimkien ma' bortezomib f'terapija kkombinata. PPE ta' grad 3 giet irrappurtat f' 5 % tal-pazjenti. Ma giet irrappurtata l-ebda PPE ta' grad 4. Ir-rata ta' PPE kienet b'mod sostanzjali aktar baxxa fil-popolazzjoni b'AIDS-KS (1.3 % il-grad i kollha, 0.4 % PPE ta' grad 3, l-ebda PPE ta' grad 4). Ara sezzjoni 4.4.

### Infezzjonijiet opportunistiċi

Effetti respiratorji mhux mixtieqa seħħew b'mod komuni fil-provi kliniċi ta' doxorubicin liposomal u jistgħu jkunu marbuta ma' infezzjonijiet opportunistiċi (OI's, *opportunistic infections*) fil-popolazzjoni bl-AIDS. Infezzjonijiet opportunistiċi jiġu osservati f'pazjenti b'KS wara l-ghoti ta' doxorubicin liposomal, u jiġu osservati b'mod frekwenti f'pazjenti b'immunodeficienza kkaġunata mill-HIV. L-aktar OI's osservati b'mod frekwenti fil-provi kliniċi kienu kandidjasi, ċitomegalovirus, herpes simplex, pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii*, u mycobacterium avium complex.

### Tossicità tal-qalb

Incidenza oġġla ta' insufficienza tal-qalb kongestiva hi marbuta ma' terapija b'doxorubicin b'dozi kumulattivi tul il-ħajja ta' > 450 mg/m<sup>2</sup> jew b'dozi aktar baxxi għal pazjenti b'fatturi ta' riskju kardijaku. Bijopsiji endomijokardijaci f'disa' minn għaxar pazjenti b'AIDS-KS li kienu qegħdin jiehdu dozi kumulattivi ta' doxorubicin liposomal akbar minn 460 mg/m<sup>2</sup> ma wrew l-ebda evidenza ta' kardjomijopatia minħabba anthracycline. Id-doża rakkomandata ta' Celoxome pegylated liposomal għal pazjenti b'AIDS- KS hija ta' 20 mg/m<sup>2</sup> kull ħmistax jew tliet ġimgħat. Id-doża kumulattiva li biha l-kardjotossicità ssir problema għal dawn il-pazjenti bl-AIDS-KS (> 400 mg/m<sup>2</sup>) tkun teħtieġ aktar minn 20 kors ta' terapija b'Celoxome pegylated liposomal fuq 40 sa 60 ġimgħa.

Barra minn dan saru bijopsiji endomijokardijaci fi 8 pazjenti b'tumuri solidi b'dozi kumulattivi ta' anthracycline ta' 509 mg/m<sup>2</sup>–1 680 mg/m<sup>2</sup>. Il-medda tal-punteġġi ta' kardjotossicità Billingham kienet ta' gradi 0-1.5. Dawn il-punteġġi ta' gradazzjoni huma konsistenti ma' nuqqas ta' tossicità kardijaka jew tossicità kardijaka ħafifa.

Fil-prova piviali ta' fażi III versus doxorubicin, 58/509 (11.4 %) individwi magħzula b'mod każwali (10 ttrattati b'doxorubicin liposomal b'doża ta' 50 mg/m<sup>2</sup>/kull 4 ġimgħat versus 48 ittrattati b'doxorubicin b'doża ta' 60 mg/m<sup>2</sup>/kull 3 ġimgħat) laħqu l-kriterji skont il-protokoll għall-kardjotossicità waqt it-trattament u/jew wara t-trattament. Il-kardjotossicità giet deskritta bħala tnaqqis ta' 20 punt jew iżjed mill-linja bażika jekk l-LVEF baqa' fil-medda normali jew tnaqqas ta' 10 punti jew aktar jekk l-LVEF sar anormali (anqas mill-limitu l-iżjed baxx tan-normali). L-ebda wieħed mill-10 pazjenti ttrattati b'doxorubicin liposomal li kellhom kardjotossicità skont il-kriterji tal-LVEF ma żviluppa sinjali jew sintomi ta' CHF. B'kuntrast ma' dan, 10 mit-48 individwu b'doxorubicin li kellhom kardjotossicità skont il-kriterji tal-LVEF żviluppaw ukoll sinjali u sintomi ta' CHF.

F'pazjenti b'tumuri solidi, fosthom sottogrupp ta' pazjenti b'kanċers tas-sider u tal-ovarji, ittrattati b'doża ta' 50 mg/m<sup>2</sup>/ċiklu b'dozi kumulattivi ta' anthracycline tul il-ħajja sa 1 532 mg/m<sup>2</sup>, l-inċidenza ta' disfunzjoni kardijaka klinikament sinifikanti kienet baxxa. Mill-418-il pazjent ittrattati b'doxorubicin liposomal 50 mg/m<sup>2</sup>/ċiklu u li kellhom kejl fil-linja bażi ta' porzjon imbuttat 'l barra mill-ventriklju tax-xellug (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) u almenu kejl wieħed ta' wara t-

trattament imkejje b'skan MUGA, 88 pazjent kellhom doża kumulattiva ta' anthracycline ta' > 400 mg/m<sup>2</sup>, livell ta' esponiment assoċjat ma' riskju akbar ta' tossiċità kardjovaskulari b'doxorubicin konvenzjonali. 13 biss minn dawn it-88 pazjent (15 %) kellhom mill-anqas tibdil wiehed klinikament sinifikanti fil-valur tal-LVEF tagħhom, definit b'hal-valur tal-LVEF ta' anqas minn 45 % jew tnaqqis ta' mill-anqas 20 punt mill-linja bażi. Barra minn dan, pazjent wiehed biss (doża kumulattiva ta' anthracycline ta' 944 mg/m<sup>2</sup>), waqqaf it-trattament tal-istudju minhabba sintomi kliniċi ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva.

#### Fenomenu ta' tiġdid ta' infjammazzjoni fil-ġilda minhabba radjazzjoni preċedenti

Tiġdid ta' reazzjoni fil-ġilda minhabba radjoterapija preċedenti seħhet b'mod mhux komuni bl-ġhotti ta' doxorubicin liposomal.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Doża eċċessiva akuta b'doxorubicin hydrochloride żżid l-effetti tossiċi ta' mukożite, lewkopenija u tromboċitopenija. It-trattament ta' doża eċċessiva akuta ta' pazjent majelosoppress b'mod sever tikkonsisti fit-teħid l-isptar, antibijotiċi, trasfużjonijiet ta' plejtlits u granulociti u trattament sintomatiku tal-mukożite.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antibijotiċi ċitotossiċi u sustanzi relatati, anthracyclines u sustanzi relatati, Kodiċi ATC: L01DB01.

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

Is-sustanza attiva ta' Celdoxome pegylated liposomal hija doxorubicin hydrochloride, antibijotiku anthracycline ċitotossiku li jiġi minn *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Il-mekkanizmu preċiż tal-attività kontra it-tumur ta' doxorubicin mhux magħruf. B'mod ġenerali huwa maħsub li l-inibizzjoni tad-DNA, tal-RNA u tas-sinteżi ta' proteini hija responsabbli għall-biċċa l-kbira tal-effetti ċitotossiċi. Dan probabilmment huwa ir-riżultat tal-interkalazzjoni ta' anthracycline bejn il-pari ta' bażi hdejn xulxin tal-elika doppja tad-DNA u b'hekk iżżommhom milli jisseparaw għar-replikazzjoni.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Studju każwali ta' fażi III ta' doxorubicin liposomal versus doxorubicin f'pazjenti b'kanċer tas-sider metastatiku tlesta f'509 pazjenti. Il-mira speċifikata fil-protokoll biex jintwera li doxorubicin liposomal mhux inferjuri għal doxorubicin intlaħqet, il-proporzjon ta' periklu (HR, *Hazard ratio*) għal sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression free survival*) kien ta' 1.00 (CI ta' 95 % għal HR= 0.82-1.22). L-HR tat-trattament għall-PFS meta rranġat għall-varjabbli mbassra kien konsistenti ma' PFS għall-popolazzjoni ITT.

L-analiżi primarja ta' kardjotossiċità wriet li r-riskju li jiżviluppa avveniment kardijaku b'hal-funzjoni tad-doża kumulattiva ta' anthracycline kien iżjed baxx b'mod sinifikanti meta jintuża doxorubicin liposomal milli b'doxorubicin (HR= 3.16, p < 0.001). B'doži kumulattivi oghla minn 450 mg/m<sup>2</sup> ma seħhewx avvenimenti kardijaċi b'doxorubicin liposomal.



Studju komparattiv ta' fażi III ta' doxorubicin liposomal versus topotecan f'pazjenti b'kanċer tal-epitilju tal-ovarji wara li falliet kimoterapija ppreferuta bbażata fuq il-platinum tlesta f'474 pazjent. Kien hemm benefiċċju fis-sopravivenza globali (OS, *overall survival*) għall-pazjenti trattati b'doxorubicin liposomal fuq dawk b'topotecan kif indikat minn proporzjon ta' periklu (HR, *hazard ratio*) ta' 1.216 (CI ta' 95 %; 1.000; 1.478),  $p = 0.050$ . Ir-rati ta' sopravivenza wara sena, 2 u 3 snin kienu ta' 56.3 %, 34.7 % u 20.2 % rispettivament fuq doxorubicin liposomal, imqabbla ma' 54.0 %, 23.6 % u 13.2 % fuq topotecan.

Għas-sottogrupp ta' pazjenti li kellhom marda sensittiva għall-platinum, id-differenza kienet akbar: HR ta' 1.432 (CI ta' 95 %; 1.066; 1.923),  $p = 0.017$ . Ir-rati ta' sopravivenza wara sena, 2 u 3 snin kienu 74.1 %, 51.2 % u 28.4 % rispettivament fuq doxorubicin liposomal, imqabbla ma' 66.2 %, 31.0 % u 17.5 % fuq topotecan. It-trattamenti kienu simili fis-sottogrupp ta' pazjenti b'marda refrattorja għall-platinum: HR ta' 1.069 (CI ta' 95 %; 0.823; 1.387),  $p = 0.618$ . Ir-rati ta' sopravivenza wara sena, 2 u 3 snin kienu ta' 41.5 %, 21.1 % u 13.8 % rispettivament b'doxorubicin liposomal, imqabbla ma' 43.2 %, 17.2 % u 9.5 % fuq topotecan.

Studju multicentriku, *open-label*, bi gruppi paralleli, każwali ta' fażi III li qabbel is-sigurtà u l-effikaċja tat-terapija kkombinata ta' doxorubicin liposomal u bortezomib ma' monoterapija b'bortezomib f'pazjenti b'mijeloma multipla li rċewew mill-anqas terapija waħda minn qabel u li ma kellhomx progressjoni waqt li kienu qed jirċievu terapija bbażata fuq anthracycline, twestaq fuq 646 pazjenti. Kien hemm titjib sinifikanti fil-punt finali primarju ta' żmien sal-progressjoni (TTP, *time to progression*) għall-pazjenti trattati bit-terapija kkombinata ta' doxorubicin liposomal flimkien ma' bortezomib meta mqabbla ma' pazjenti trattati b'monoterapija ta' bortezomib kif indikat b'riskju mnaqqas (RR, *risk reduction*) ta' 35 % (CI ta' 95 %; 21-47 %),  $p < 0.0001$ , ibbażat fuq 407 avvenimenti ta' TTP. It-TTP medjan kien ta' 6.9 xhur għall-pazjenti fuq monoterapija b'bortezomib meta mqabbel ma' 8.9 xhur għall-pazjenti fuq terapija kkombinata ta' doxorubicin liposomal u bortezomib. Analizi interim definita mill-protokol (ibbażata fuq 294 avveniment ta' TTP) ikkawżat waqfien kmieni tal-istudju għall-effikaċja. Din l-analizi interim uriet tnaqqis fir-riskju tat-TTP ta' 45 % (CI ta' 95 %; 29-57 %),  $p < 0.0001$ . It-TTP medjan kien ta' 6.5 xhur għall-pazjenti fuq monoterapija b'bortezomib meta mqabbel ma' 9.3 xhur għall-pazjenti fuq terapija kkombinata ta' doxorubicin liposomal u bortezomib. Dawn ir-riżultati, għalkemm mhux maturi, kienu jikkostitwixxu l-analizi finali definita mill-protokol. L-analizi finali għal sopravivenza globali (OS, *overall survival*) li saret wara segwitu medjan ta' 8.6 snin ma' wriet ebda differenza sinifikanti fl-OS bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-OS medjana kienet ta' 30.8 xhur (CI ta' 95 %; 25.2-36.5 xhur) għal pazjenti fuq monoterapija ta' bortezomib u 33.0 xhur (CI ta' 95 %; 28.9-37.1 xhur) għal pazjenti fuq terapija kkombinata ta' doxorubicin liposomal flimkien ma' bortezomib.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Celdoxome pegylated liposomal huwa formulazzjoni liposomal pegilata li ddum tiċċirkola ta' doxorubicin hydrochloride. Il-liposomi pegilati fihom segmenti mlaqqma fil-wiċċ tal-hydrophilic polymer methoxypolyethylene glycol (MPEG). Dawn il-gruppi ta' MPEG lineari joħroġu mill-wiċċ tal-liposoma biex joħolqu kisja protettiva li tnaqqas l-interazzjonijiet bejn il-membrana b'żewġ saffi ta' lipidi u l-komponenti tal-plażma. Dan jippermetti l-liposomi ta' Celdoxome pegylated liposomal biex jiċċirkolaw għal perijodi twal fid-dem. Il-liposomi pegilati huma żgħar biżżejjed (dijametru medju ta' madwar 100 nm) biex jgħaddu shaħ (barra mill-vini) minn vini tad-dem difettużi li jkunu jissupplixxu lit-tumuri. Ix-xhieda ta' penetrazzjoni ta' liposomi pegilati mill-kanali tad-dem u d-dħul tagħhom u l-akkumulazzjoni fit-tumuri kienu osservati fi grieden b'tumuri C-26 karċinoma tal-kolon u fi grieden transġeniċi b'leżjonijiet bħall-KS. Il-liposomi pegilati għandhom ukoll matriċi ta' lipidi ta' permeabilità baxxa u sistema interna ta' baffer akweju li jaħdmu flimkien biex iżommu doxorubicin hydrochloride enkapsulat fil-ħin ta' residenza tal-liposoma fiċ-ċirkolazzjoni.

Il-farmakokinetika tal-plażma ta' doxorubicin hydrochloride liposomal fil-bniedem tvarja b'mod sinifikanti minn dak irrappurtat fil-letteratura għall-preparazzjonijiet ta' doxorubicin hydrochloride standard. B'dożi iżjed baxxi ( $10 \text{ mg/m}^2$ – $20 \text{ mg/m}^2$ ) doxorubicin hydrochloride liposomal wera farmakokinetika lineari. Fil-medda ta' dożaġġ ta'  $10 \text{ mg/m}^2$ – $60 \text{ mg/m}^2$  doxorubicin hydrochloride

liposomali wera farmakokinetika mhux lineari. Doxorubicin hydrochloride standard wera distribuzzjoni estensiva fit-tessut (volum ta' distribuzzjoni: 700 sa 1 000 l/m<sup>2</sup>) u tnehhija ta' eliminazzjoni mgħaġġla mill-ġisem (24 sa 73 l/siegħa/m<sup>2</sup>). B'kuntrast ma' dan, il-profil farmakokinetiku ta' doxorubicin hydrochloride liposomali juri li hu jinżamm prinċipalment fil-volum ta' fluwidu vaskulari u li t-tnehhija ta' doxorubicin mid-demm tiddependi mit-trasportatur tal-liposomi. Doxorubicin isir disponibbli wara li l-liposomi joħorġu mill-vini u jidhlu fil-kompartiment tat-tessut.

B'doži ekwivalenti, il-konċentrazzjoni fil-plażma u valuri tal-AUC ta' doxorubicin hydrochloride liposomali li jirrapprezentaw prinċipalment doxorubicin hydrochloride pegylated liposomal (li fihom 90 % sa 95 % ta' doxorubicin imkejjel) huma oghla b'mod sinifikanti minn dawk li jintlaħqu bil-preparazzjonijiet ta' doxorubicin hydrochloride standard.

Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jintuża flok formulazzjonijiet oħra ta' doxorubicin hydrochloride.

### Farmakokinetika tal-popolazzjoni

Il-farmakokinetika ta' doxorubicin liposomali ġiet evalwata f' 120 pazjent minn 10 provi kliniċi differenti bl-użu tal-approċċ farmakokinetiku tal-popolazzjoni. Il-farmakokinetika ta' doxorubicin liposomali fuq medda ta' dożaġġ ta' 10 mg/m<sup>2</sup> – 60 mg/m<sup>2</sup> ġiet deskritta l-aħjar permezz ta' mudell mhux lineari b'żewġ kumpartimenti b'input ta' ordni zero u eliminazzjoni Michaelis-Menten. It-tnehhija medja intrinsika ta' doxorubicin liposomali kienet ta' 0.030 l/siegħa/m<sup>2</sup> (medda 0.008 sa 0.152 l/siegħa/m<sup>2</sup>) u l-volum ta' distribuzzjoni ċentrali medju kien ta' 1.93 l/m<sup>2</sup> (medda 0.96-3.85 l/m<sup>2</sup>) li tqarrab il-volum tal-plażma. Il-half-life apparenti kienet minn 24–231 siegħa, b' medja ta' 73.9 siegħa.

### Pazjenti b'kanċer tas-sider

Il-farmakokinetika ta' doxorubicin liposomali determinata fi 18-il pazjent b'karċinoma tas-sider kienet simili għall-farmakokinetika determinata f' popolazzjoni akbar ta' 120 pazjent b'diversi tipi ta' kanċer. It-tnehhija intrinsika medja kienet ta' 0.016 l/siegħa/m<sup>2</sup> (medda 0.008-0.027 l/siegħa/m<sup>2</sup>), il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali medju kien ta' 1.46 l/m<sup>2</sup> (medda 1.10-1.64 l/m<sup>2</sup>). Il-medja tal-half-life apparenti kienet ta' 71.5 sigħat (medda 45.2-98.5 sigħat).

### Pazjenti b'kanċer tal-ovarji

Il-farmakokinetika ta' doxorubicin liposomali determinata fi 11-il pazjent b'karċinoma tal-ovarji kienet simili għall-farmakokinetika determinata fil-popolazzjoni akbar ta' 120 pazjent b'diversi tipi ta' kanċer. It-tnehhija intrinsika medja kienet ta' 0.021 l/siegħa/m<sup>2</sup> (medda 0.009-0.041 l/siegħa/m<sup>2</sup>), il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali medju kien ta' 1.95 l/m<sup>2</sup> (medda 1.67-2.40 l/m<sup>2</sup>). Il-medja tal-half-life apparenti kienet ta' 75 siegħa (medda 36.1-125 siegħa).

### Pazjenti b'KS relatat ma' AIDS

Il-farmakokinetika tal-plażma ta' doxorubicin liposomali ġiet evalwata fi 23 pazjent b'KS li ngħataw doži ta' darba ta' 20 mg/m<sup>2</sup> mogħtija permezz ta' infużjoni ta' 30 minuta. Il-parametri farmakokinetiċi ta' doxorubicin liposomali (primarjament jirrapprezentaw doxorubicin hydrochloride pegylated liposomal u livelli baxxi ta' doxorubicin hydrochloride mhux enkapsulati) osservati wara doži ta' 20 mg/m<sup>2</sup> huma pprezentati fit-Tabella 6.

**Tabella 6. Parametri farmakokinetiċi f'pazjenti b'AIDS-KS ittrattati b'doxorubicin liposomali**

Parametru	Medja ± żbal standard
Konċentrazzjoni massima fil-plażma* (µg/ml)	20 mg/m <sup>2</sup> (n=23) 8.34 ± 0.49

Tneħħija mill-plażma (l/siegħa/m <sup>2</sup> )	0.041 ± 0.004
Volum ta' distribuzzjoni (l/m <sup>2</sup> )	2.72 ± 0.120
AUC (µg/ml•siegħa)	590.00 ± 58.7
λ <sub>1</sub> half-life (sigħat)	5.2 ± 1.4
λ <sub>2</sub> half-life(sigħat)	55.0 ± 4.8

\* Imkejgħa fi tmiem infużjoni ta' 30 minuta

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji ta' dozi ripetuti li saru fl-annimali, il-profil ta' tossiċità ta' doxorubicin liposomal jidher li huwa simili hafna għal dak irrappurtat fil-bniedem f'pazjenti li rċevew infużjonijiet ta' doxorubicin hydrochloride standard fit-tul. Fil-każ ta' doxorubicin liposomal, l-enkapsular ta' doxorubicin hydrochloride f'liposomi pegilati jwassal biex dawn l-effetti jkollhom qawwiet differenti kif ġej:

#### Kardjotossiċità

Studji fil-fniek urew li l-kardjotossiċità ta' doxorubicin liposomal hi mnaqqa meta mqabbla ma' taħlitiet konvenzjonali ta' doxorubicin hydrochloride.

#### Tossiċità fil-ġilda

Fi studji li saru wara li ngħataw dozi ripetuti ta' doxorubicin liposomal lil firien u lill-klieb, kienu osservati infjammazzjonijiet serji fil-ġilda u formazzjoni ta' ulċeri b'dozi klinikament rilevanti. Fl-istudju fil-klieb, l-okkorrenza u s-severità ta' dawn il-leżjonijiet naqset bi tnaqqis fid-doża jew titwil tal-intervalli bejn id-dozi. Leżjonijiet fil-ġilda simili, li huma deskritti bħala eritrodisasteżija palmari-plantari kienu osservati wkoll f'pazjenti wara infużjonijiet fil-vini għal tul ta' żmien (ara sezzjoni 4.8).

#### Rispons anafilattojde

Waqt studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti fil-klieb, rispons akut ikkaratterizzat minn pressjoni baxxa, membrani mukużi pallidi, salivazzjoni, rimettar u perijodi ta' iperattività segwiti minn attività mnaqqa u letarġġja ġew innutati wara l-ġhoti ta' liposomi pegilati (plaċebo). Rispons simili iżda anqas sever ġie nnutat ukoll fi klieb ittrattati b'doxorubicin liposomal u doxorubicin standard.

Ir-rispons ta' pressjoni baxxa kien anqas fid-daqs meta ngħata trattament qabel b'antistamini. Madankollu r-rispons ma kienx ta' theddida għall-ħajja u l-klieb irkupraw malajr wara li twaqqaf it-trattament.

#### Tossiċità lokali

Studji ta' tolleranza tat-tessuti ta' taħt il-ġilda jindikaw li doxorubicin liposomal, bil-maqlub ta' doxorubicin hydrochloride standard, jikkawża irritazzjoni lokali jew ħsara fit-tessut aktar ħfief wara l-possibbiltà li jkun ħareġ mill-vini.

#### Mutaġeniċità u karċinoġeniċità

Għalkemm ma sarux studji b'doxorubicin liposomal, doxorubicin hydrochloride, is-sustanza farmakologikament attiva f'Celdoxome pegylated liposomal, hi mutaġenika u karċinoġenika. Liposomi pegilati plaċebo la huma mutaġeniċi u lanqas ġenotossiċi.

#### Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva

Doxorubicin liposomal wassal għal atrofiya ħafifa sa moderata tal-ovarji u tat-testikoli fil-ġrieden wara doża waħda ta' 36 mg/kg. Tnaqqis fil-piż tat-testikoli u tnaqqis fil-produzzjoni tal-isperma seħħew fil-firien wara dozi ripetuti ta' ≥ 0.25 mg/kg/jum u deġenerazzjoni mifruxa tat-tubi li jgħorru l-

isperma u tnaqqis sostanzjali fil-produzzjoni ta' sperma ġew innutati fil-klieb wara doži ripetuti ta' 1 mg/kg/jum (ara sezzjoni 4.6).

### Nefrotossicità

Studju wera li doxorubicin liposomal mogħti bħala doża ta' darba ġol vini ta' 'l fuq mid-doppju tad-doża klinika jwassal għal tossicità renali fix-xadini. Tossicità renali ġiet osservata anki b' doži aktar baxxi mogħtija darba ta' doxorubicin hydrochloride fil-firien u fniek. Peress li evalwazzjoni tad-database tas-sigurtà ta' wara t-tqegħid fis-suq għal doxorubicin liposomal fil-pazjenti ma wrietx nefrotossicità sinifikanti attribwita għal doxorubicin liposomal, dawn ir-riżultati fix-xadini jista' jkun li ma jkollhomx rilevanza għall-istima tar-riskju fil-pazjenti.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3 phosphoethanolamine sodium salt (MPEG-DSPE)

Phosphatidylcholine, hydrogenated (soya bean) (HSPC)

Cholest-5-en-3β-ol

Ammonium sulphate

Sucrose

Histidine

Ilma għall-injezzjonijiet

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Kunjett mhux miftuħ

18-il xahar

#### Wara li jiġi dilwit

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu ġiet murija għal 24 siegħa f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

Mill-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-kondizzjonijiet u ż-żmien tal-ħażna qabel l-użu, huma r-responsabbiltà ta' min jużah u m'għandhomx ikunu iżjed minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Ahżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett tal-ħgieg tat-Tip I b' tapp tal-lastku bromobutyl u għatu tal-aluminju u tal-PP li jitnehha b'daqqa ta' saba' li fih volum ta' 10 ml (20 mg) jew 25 ml (50 mg).

### Daqs tal-pakkett

Kunjett wiehed  
10 kunjetti

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Tużax materjal li juri evidenza ta' preċipitazzjoni jew xi frak iehor.

Wiehed irid joqgħod attent hu u jimmaniġġja d-dispersjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal. L-użu tal-ingwanti hu meħtieġ. Jekk Celdoxome pegylated liposomal imiss mal-ġilda jew mal-mukuża, iż-żona trid tinhasel sew u minnufih b'ilma u sapun. Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi mmaniġġjat u jintrema b'mod konsistenti ma dak ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer oħrajn b'mod konformi mar-rekwiziti lokali.

Id-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal li għandha tingħata għandha tiġi determinata (ibbażata fuq id-doża rakkomandata u l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent). Il-volum xieraq ta' Celdoxome pegylated liposomal għandu jingħibed f'siringa sterili. Għandha tiġi osservata teknika asettika bl-iżjed mod strett peress li f' Celdoxome pegylated liposomal m'hemmx sustanzi preservattivi jew batterjostatiċi. Id-doża xierqa ta' Celdoxome pegylated liposomal għandha tiġi dilwita f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose qabel ma tingħata. Għal doži ta' < 90 mg, Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi dilwit f'250 ml, u għal doži ta' ≥ 90 mg, Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi dilwit f'500 ml. Dan jista' jiġi infuż fuq medda ta' 60 jew 90 minuta kif dettaljat fis-sezzjoni 4.2.

L-użu ta' dilwent iehor minflok soluzzjoni għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose, jew il-preżenza ta' xi sustanza batterjostatika bħalma hu benzyl alcohol jista' jwassal għall-preċipitazzjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal.

Huwa rakkomandat li l-pajp tal-infużjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal jitqabba mill-port tal-ġenb tal-infużjoni fil-vini ta' 5 % (50 mg/ml) glucose. L-infużjoni tista' tingħata minn vina periferali. Tużax ma' filtri fil-pajp.

Kunjetti mhux użati għal kollox għandhom jintremew.

## 7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

YES Pharmaceutical Development Services GmbH  
Basler Straße 7  
61352 Bad Homburg  
Il-Ġermanja

## 8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1666/001  
EU/1/22/1666/002  
EU/1/22/1666/003  
EU/1/22/1666/004

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 Settembru 2022

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu/>.

## ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Il-Ġermanja

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).



**ANNEX III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA TAL-KARTUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni doxorubicin hydrochloride

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull ml ta' konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni fih 2 mg ta' doxorubicin hydrochloride pegylated liposomal.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl -sn-glycero-3 phosphoethanolamine sodium salt, Phosphatidylcholine, hydrogenated (soya bean), cholest-5-en-3 $\beta$ -ol, ammonium sulphate, sucrose, histidine, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni

20 mg/10 ml  
kunjett 1  
10 kunjetti

50 mg/25 ml  
kunjett 1  
10 kunjetti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal gol-vini wara d-dilwizzjoni  
Aqra l-fuljetta ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Tużahx flok formulazzjonijiet oħrajn ta' doxorubicin hydrochloride.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigġ.  
Tagħmlux fil-friża.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Ċitotossiku

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

YES Pharmaceutical Development Services GmbH  
Basler Straße 7  
61352 Bad Homburg  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/22/1666/001  
EU/1/22/1666/002  
EU/1/22/1666/003  
EU/1/22/1666/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
KUNJETT TAL-HĠIEĠ (25 ml)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat sterili

doxorubicin hydrochloride

IV wara d-dilwizzjoni

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

50 mg/25 ml

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**KUNJETT TAL-HĠIEĠ (10 ml)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat sterili  
doxorubicin hydrochloride  
IV wara d-dilwizzjoni

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

20 mg/10 ml

**6. OHRAJN**

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Celdoxome pegylated liposomal 2 mg/ml konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni doxorubicin hydrochloride

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Celdoxome pegylated liposomal u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Celdoxome pegylated liposomal
3. Kif għandek tuża Celdoxome pegylated liposomal
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Celdoxome pegylated liposomal
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Celdoxome pegylated liposomal u għalxiex jintuża

Celdoxome pegylated liposomal huwa sustanza kontra t-tumur.

Celdoxome pegylated liposomal jintuża għat-trattament ta' kanċer tas-sider f'pazjenti b'riskju ta' problemi tal-qalb. Celdoxome pegylated liposomal jintuża wkoll għat-trattament ta' kanċer tal-ovarji. Jintuża biex joqtol iċ-ċelluli tal-kanċer, biex iċekken it-tumur fid-daqs, biex jittardja t-tkabbir tat-tumur u biex itawwallek iż-żmien kemm iddum ħaj.

Celdoxome pegylated liposomal jintuża wkoll flimkien ma' mediċina oħra, bortezomib, għat-trattament ta' mijeloma multipla, kanċer tad-demem f'pazjenti li rċewew mill-anqas terapija waħda minn qabel.

Celdoxome pegylated liposomal jintuża wkoll biex itejjeb is-sarkoma ta' Kaposi tiegħek inkluż biex il-kanċer jiċċattja, jehfief jew saħansitra jinxtorob. Sintomi oħra tas-sarkoma ta' Kaposi bħal nefha madwar it-tumur, jistgħu jitjiebu jew jgħibu.

Celdoxome pegylated liposomal fih mediċina li kapaċi tinteragixxi maċ-ċelluli b'mod li toqtol iċ-ċelluli tal-kanċer selettivament. Doxorubicin hydrochloride f'Celdoxome pegylated liposomal hu maqbud fi sferi zgħar ħafna msejha liposomi pegilati li jgħinu biex iwasslu l-prodott mediċinali mid-demem għat-tessut tal-kanċer u mhux f'tessut normali f'saħħtu.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma' tuża Celdoxome pegylated liposomal

##### Tużax Celdoxome pegylated liposomal

- jekk inti allergiku għal doxorubicin hydrochloride, għall-karawett jew għas-sojja jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tirċievi Celdoxome pegylated liposomal:

- jekk qed tirċievi xi trattament għall-mard tal-qalb jew mard tal-fwied
- jekk għandek id-dijabete, peress li Celdoxome pegylated liposomal fih zokkor li jista' jeħtieġ

- tibdil fit-trattament tad-dijabete tieghek
- jekk għandek sarkoma ta' Kaposi u nehħewlek il-milsa
- jekk tinduna b'xi selhiet, tibdil fil-kulur jew kwalunkwe skonfort ieħor f'ħalqek.

Il-każijiet ta' mard interstizjali tal-pulmun ġew osservati f'pazjenti li jirċievu doxorubicin liposomal pegilat, inklużi każijiet fatali. Is-sintomi ta' mard interstizjali tal-pulmun huma sogħla u qtugh ta' nifs, xi kultant bid-deni, li ma jkunux ikkawżati minn attività fiżika. Fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tesperjenza sintomi li jistgħu jkunu sinjali ta' mard interstizjali tal-pulmun.

### **Tfal u adolexxenti**

Celdoxome pegylated liposomal m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti, peress li mhux magħruf kif il-medicina ser taffettwahom.

### **Mediċini oħra u Celdoxome pegylated liposomal**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek

- jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra
- dwar xi trattamenti oħrajn kontra l-kanċer li qed tieħu jew li kont qed tieħu, peress li għandha tinghata attenzjoni partikolari għal dawk it-trattamenti li jnaqqsu n-numru ta' ċelluli bojod tad-demm, għax din tista' twassal għal aktar tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm. Jekk m'intix ċert(a) dwar liema trattamenti ngħatajt jew mard li kellek, iddiskuti dan mat-tabib tieghek.

### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tieħu din il-medicina.

Minħabba li s-sustanza attiva doxorubicin hydrochloride f'Celdoxome pegylated liposomal tista' tikkawża difetti tat-twelid, huwa importanti li tgħid lit-tabib jekk taħseb li inti tqila. Evita li toħroġ tqila waqt li inti jew is-sieħeb tieghek tkunu qed tieħdu Celdoxome pegylated liposomal u fis-sitt xhur wara li jitwaqqaf it-trattament b'Celdoxome pegylated liposomal.

Peress li doxorubicin hydrochloride jista' jkun ta' ħsara għal trabi li jkunu qed jiġu mreddgħa, in-nisa għandhom iwaqqfu t-treddigh qabel ma jibdew it-trattament b'Celdoxome pegylated liposomal. L-esperti tas-saħħa jirrakkomandaw li nisa bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom taħt l-ebda ċirkostanza biex jevitaw li jgħaddu l-HIV.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

M'għandekx issuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni jekk thoss għeja jew ngħas waqt it-trattament b'Celdoxome pegylated liposomal.

### **Celdoxome pegylated liposomal fih iż-żejt tas-sojja u sodium**

Celdoxome pegylated liposomal fih iż-żejt tas-sojja. Jekk inti allergiku/a għall-karawett jew għas-sojja, tużax din il-medicina. Ara "Tużax Celdoxome pegylated liposomal".

Celdoxome pegylated liposomal fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri 'essenzjalment hieles mis-sodium'.

## **3. Kif għandek tuża Celdoxome pegylated liposomal**

Celdoxome pegylated liposomal għandu formulazzjoni unika. M'għandux jintuża flok formulazzjonijiet oħra ta' doxorubicin hydrochloride.

### **Kemm ser jinghata Celdoxome pegylated liposomal**

Jekk qed tieħu trattament għal kanċer tas-sider jew tal-ovarji, Celdoxome pegylated liposomal ser jinghata b'doża ta' 50 mg għal kull metru qwadru tal-erja tas-superfiċje ta' ġismek (skont it-tul u l-piż tieghek). Id-doża tiġi ripetuta kull 4 ġimgħat sakemm il-marda ma tibqax tinfirex u sakemm inti tkun tista' tittollera t-trattament.

Jekk qed tiehu t-trattament għal mijeloma multipla, u diġa rċevejt mill-anqas terapija waħda minn qabel, Celdoxome pegylated liposomal ser jinghatalek b'doża ta' 30 mg għal kull metru kwadru tal-erja tas-superfiċje ta' ġismek (ibbażat fuq it-tul u l-piż tiegħek) bhala infużjoni fil-vini ta' siegħa f'jum 4 tal-kors ta' 3 ġimgħat ta' bortezomib, immedjatament wara l-infużjoni ta' bortezomib. Id-doża tiġi ripetuta sakemm ikollok rispons sodisfaċenti u tittollera t-trattament.

Jekk qed tiehu t-trattament għal sarkoma ta' Kaposi, Celdoxome pegylated liposomal ser jinghata b'doża ta' 20 mg kull metru kwadru tal-erja tas-superfiċje ta' ġismek (ibbażat fuq it-tul u l-piż tiegħek). Id-doża tiġi ripetuta kull 2 jew 3 ġimgħat għal 2-3 xhur, imbagħad ta' spiss kemm ikun hemm bżonn biex jinżamm it-tiġib fil-kundizzjoni tiegħek.

#### **Kif jinghata Celdoxome pegylated liposomal**

Celdoxome pegylated liposomal ser jinghata lilek mit-tabib tiegħek permezz ta' dripp (infużjoni) ġo vina. Skont id-doża u l-indikazzjoni, dan jista' jiehu minn 30 minuta sa aktar minn siegħa (i.e. 90 minuta)

#### **Jekk tiehu Celdoxome pegylated liposomal aktar milli suppost**

Doża eċċessiva akuta tharrax effetti sekondarji bhal selhiet fil-ħalq jew tnaqqas fin-numru ta' ċelluli bojod u plejtlits fid-dem. It-trattament ser jinkludi l-ghoti ta' antibjotiċi, trasfużjoni ta' ċelluli plejtlits, użu ta' fatturi li jstimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli bojod u trattament sintomatiku tas-selhiet fil-ħalq.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

#### **Waqt l-infużjoni**

Waqt l-infużjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal, jistgħu jseħħu r-reazzjonijiet li ġejjin:

- reazzjoni allergika severa li tista' tinkludi wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma minfuħa; diffiklutà biex tibra' jew biex tiehu n-nifs; raxx bil-ħakk (horriqija)
- infjammazzjoni u djuq fil-passaġġi tan-nifs tal-pulmun, li jikkawżaw sogħla, tharhir u qtugħ ta' nifs (ažżma)
- fwawar, għaraq, tkexkix ta' bard jew deni
- uġiġħ jew skumdità fis-sider
- uġiġħ fid-dahar
- pressjoni għolja jew baxxa
- qalb thabbat tgħagġel
- aċċessjonijiet

Tista' sseħħ tnixxja ta' fluwidu tal-injezzjoni minn ġol-vini għal got-tessuti taħt il-ġilda. Jekk id-dripp iniggeż jew iwegġa' waqt li inti tkun qed tirċievi doża ta' Celdoxome pegylated liposomal, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

#### **Effetti sekondarji serji**

It-tabib tiegħek għandu jiġi kkuntattjat immedjatament jekk jiġi nnutat xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- inti tiżviluppa deni, thossok għajjen/a, jew jekk ikollok sinjali ta' tbenġil jew hrug ta' demm (komuni hafna)

- ħmura, nefha, tqaxxir, jew sensitività, l-aktar fl-idejn jew is-saqajn (sindrome 'tal-id u s-sieq'). Dawn l-effetti kienu osservati b'mod komuni hafna u xi drabi jkunu severi. F'kazijiet severi, dawn l-effetti jistgħu jinterferixxu ma' ċerti attivitajiet ta' kuljum, u jistgħu jdumu 4 ġimgħat jew aktar qabel ma jfieu kompletament. It-tabib jista' jkun irid idum ma jibda u/jew inaqqas id-doża tat-trattament li jmiss (ara Strateġiji biex jiġi evitat u ttrattat is-sindrome tal-id u s-sieq, hawn taħt)
- selhiet fil-halq, dijarea severa jew rimettar jew nawsja (komuni hafna)
- infezzjonijiet (komuni), inkluż infezzjonijiet fil-pulmun (pulmonite) jew infezzjonijiet li jistgħu jaffettwaw il-vista tiegħek
- taqta' nifsek (komuni)
- uġiġħ sever fl-istonku (komuni)
- dgħufija severa (komuni)
- reazzjoni allergika severa li tista' tinkludi wiċċ, xufftejn, ħalq, ilsien jew gerżuma minfuħa; diffikultà biex tibra' jew biex tieħu n-nifs; raxx bil-ħakk (horriqija) (mhux komuni)
- waqfien tal-qalb (il-qalb tieqaf tħabbat); insuffiċjenza tal-qalb, fejn il-qalb ma tippumpjax biżżejjed demm għall-kumpliment tal-ġisem, li tikkawżalek qtugħ ta' nifs u tista' twassal għal nefha fir-riġlejn (mhux komuni)
- tagħqid tad-demmi li jimxi għal pulmun, jikkawża uġiġħ fis-sider u jġegħlek taqta' nifsek (mhux komuni)
- nefha, šhana, jew sensitività fit-tessuti rotob ta' saqajk, xi drabi b'uġiġħ li jmur għall-aġġar meta toqgħod bilwieqfa jew timxi (rari)
- raxx sever jew ta' theddida għall-ħajja b'infafet u ġilda titqaxxar, b'mod partikolari madwar il-ħalq, l-immieħer, l-ġhajnejn, u l-ġenitali (sindrome ta' Stevens-Johnson) jew fuq il-biċċa l-kbira tal-ġisem (nekrolisi tossika tal-epidermide) (rari)

### **Effetti sekondarji oħra**

Bejn l-infużjonijiet, jista' jiġri dan li ġej:

### **Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)**

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmi li jista' jżid ċ-ċans ta' infezzjonijiet. F'kazijiet rari, għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmi jista' jwassal għal infezzjoni severa. Anemija (tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demmi) tista' tikkawża għeja, u tnaqqis fil-plejtlits fid-demmi jista' jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demmi. Huwa minħabba dawn il-bidliet possibbli fiċ-ċelluli tad-demmi tiegħek li inti se jkollok testijiet regolari tad-demmi.
- tnaqqis fl-aptit;
- stitikezza;
- raxx fil-ġilda, inkluż ħmura fil-ġilda, raxx allergiku fil-ġilda, raxx aħmar jew imqabbeż fil-ġilda
- jaqa' x-xaġġar
- uġiġħ inkluż fil-muskoli u fil-muskolu tas-sider, fil-ġogi, fid-driegħ jew fir-riġel
- tħossok għajjen/a hafna

### **Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)**

- infezzjonijiet, inkluż infezzjoni severa mal-ġisem kollu (sepsis), infezzjonijiet fil-pulmun, infezzjonijiet bil-virus tal-herpes zoster (ħruġ ta' Sant'Antnin), tip ta' infezzjoni bil-batterji (infezzjoni b' mycobacterium avium complex), infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjonijiet fungali (inkluż traxx u ħrar) infezzjoni tal-basal tax-xaġġar, gerżuma infettata jew irritata, immieħer, sinus jew gerżuma infettati (riħ)
- numru baxx ta' tip ta' ċellula bajda tad-demmi (newtrofili), bid-deni
- telf sever ta' piż u muskolu, ma jkunx hemm biżżejjed ilma fil-ġisem (deidratazzjoni), livelli baxxi ta' potassium, sodium jew calcium fid-demmi
- tħossok konfuż, tħossok anzjuż, depressjoni, diffikultà biex torqod
- ħsara fin-nervituri li tista' tikkawża tingiż, titrix, uġiġħ jew telf tas-sensazzjoni tal-uġiġħ, uġiġħ fin-nervituri, sensazzjoni mhux normali fil-ġilda (bħal tingiż jew sensazzjoni ta' insetti jiġru fuq il-ġilda), tnaqqis fis-sensazzjoni jew sensitività, speċjalment fil-ġilda
- bidla fis-sens tat-togħma, uġiġħ ta' ras, tħossok bi ngħas hafna b'enerġija baxxa, tħossok stordut/a;
- għajnejn infjammati (konguntivite)

- qalb thabbat tgħaġġel
- pressjoni għolja jew baxxa, fwawar
- qtugħ ta' nifs li jista' jibda minhabba attività fiżika, fsada mill-immieher, soghla
- inforra tal-istonku infjammata jew passagġ tal-ikel infjammata, ulċeri (selhiet) fil-halq, indigestjoni, diffikultà biex tibra', uġiġh fil-halq, ħalq xott
- problemi fil-ġilda, inkluż ġilda bil-qxur jew xotta, ħmura fil-ġilda, nuffata jew ulċera (selha) fil-ġilda, ħakk, irqajja' skuri fil-ġilda
- ħruġ eċċessiv ta' għaraq
- spażmi jew uġiġh fil-muskoli
- uġiġh inkluż fil-muskoli, fl-ghadam jew fid-dahar
- uġiġh meta tagħmel l-awrina
- reazzjoni allergika għall-infuzjoni tal-medicina, mard jixbah l-influenza, tkexkix ta' bard, inforra infjammata tal-kavitajiet u l-passagġi tal-ġisem, bħal ma huma l-immieher, il-halq jew il-passagġ tan-nifs, thossok dgħajjef, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, nefha kkawżata minn akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem, nefha fl-idejn, fl-għekiesi jew fis-saqajn
- telf ta' piż

Meta Celdoxome pegylated liposomal jintuża waħdu, xi wħud minn dawn l-effetti x'aktarx isehħu anqas, u xi wħud ma sehħew xejn.

#### **Effetti sekondarji mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- infezzjonijiet bil-virus ta' herpes simplex (ponta tad-deni jew erpete tal-genitali), infezzjoni bil-fungu
- numbru baxx tat-tipi kollha taċ-ċelluli tad-demmm, žieda fin-numru ta' 'plejtlits' (ċelluli li jgħinu d-demmm jagħqad)
- reazzjoni allergika
- livell għoli ta' potassium fid-demmm, livell baxx ta' magnesium fid-demmm
- ħsara fin-nervituri li taffettwa aktar minn parti waħda tal-ġisem
- aċċessjonijiet, ħass ħażin
- sensazzjoni mhux pjaċevoli jew ta' uġiġh, speċjalment meta tintmess, thossok bi ngħas
- vista mċajpra, għajnejn idemmgħu
- it-tahbit tal-qalb jinħass mgħaġġel jew mhux dejjem l-istess (palpitazzjonijiet), mard tal-muskoli tal-qalb, ħsara fil-qalb
- ħsara fit-tessuti (nekroži) fejn tingħata l-injezzjoni, vini infjammati li jikkawżaw nefha u uġiġh, thossok stordut meta tqum bilqegħda jew bilwieqfa
- skumdità fis-sider
- titfa' l-gass, ħniek infjammati (għingivite)
- problemi jew raxxijiet fil-ġilda, inkluż ġilda li taqa' qxur, qxur jew titqaxxar, raxx allergiku fil-ġilda, ulċera (selha) jew horriqija fil-ġilda, ġilda tiflel il-kulur, bidla fil-kulur naturali (pigment) tal-ġilda, tikek žgħar ħomor jew vjola ikkawżati minn ħruġ ta' demmm taħt il-ġilda, problemi fid-dwiefer, akne
- dgħufija fil-muskoli
- uġiġh fis-sider
- irritazzjoni jew uġiġh fejn tingħata l-injezzjoni
- wiċċ minfuh, temperatura tal-ġisem għolja
- sintomi (bħal infjammazzjoni, ħmura jew uġiġh) jirritornaw f'parti tal-ġisem li qabel tkun irċiviet terapija permezz ta' radjazzjoni jew li qabel kienet għarrbet ħsara minn injezzjoni tal-kimoterapija ġo vina.

#### **Effetti sekondarji rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000)

- infezzjoni li ssehħ f'persuni b'sistema immuni dgħajfa
- numru baxx ta' ċelluli tad-demmm magħmula fil-mudullun
- retina infjammata, li tista' tikkawża bidliet fil-vista jew telf tad-dawl
- ritmu mhux normali ta' tahbit tal-qalb, traċċa mhux normali tal-qalb fuq ECG (elettrokardjogramma) u tista' tkun b'qalb thabbat bil-mod, problema bil-qalb li taffettwa t-tahbit tal-qalb u r-ritmu, ġilda u mukuża b'lewn blu ikkawżati minn ossiġnu baxx fid-demmm
- twessigħ tal-kanali tad-demmm

- sensazzjoni ta' tagħfis fil-gerżuma
- ilsien juġġha u minfuh, ulċera (selha) fuq ix-xoffa
- raxx fil-ġilda bi nfafet mimlijin bil-fluwidu
- infezzjoni fil-vaġina, ħmura fl-iskrotum
- problemi bl-inforra tal-kavitajiet u tal-passaġġi fil-ġisem, bhall-immieher, il-halq jew l-apparat tan-nifs
- riżultati mhux normali tat-testijiet tad-demem tal-fwied, zieda fil-livell tal-'kreatinina' fid-demem

**Mhux maghruf** (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- kanċer tad-demem li jiżviluppa malajr u jaffettwa ċ-ċelluli tad-demem (lewkimja majelojde akuta), marda tal-mudullun li taffettwa ċ-ċelluli tad-demem (sindrome majelodisplastiku), kanċer tal-halq jew tax-xoffa
- soġħla u qtugħ ta' nifs, possibbilment akkumpanjati minn deni, li ma jkunux ikkawżati minn attività fiżika (mard interstizjali tal-pulmun)

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V\\*](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

Strateġġi biex tevita u tittratta s-sindrome tal-id u s-sieq jinkludu:

- ixxarrab idejk u/jew saqajk ġo friskatur b'ilma kiesaħ kull meta tista' (eż., waqt li tara t-televiżjoni, taqra, jew tisma' r-radju)
- iżżomm idejk u saqajk mikxufin (mingħajr ingwanti, peduni eċċ.)
- toqgħod f' postijiet friski
- meta tagħmel is-shana tiegħu banjijiet kiesħa
- tevita l-eżerċizzji vigoruzili jistgħu jagħmlu ħsara fis-saqajn (eż., ġiri)
- tevita li tesponi l-ġilda għal ilma sħun ħafna (eż., jakuzzi, sawna)
- tevita żraben issikkati jew bit-takkuna għolja.

*Pyridoxine (vitamina B6):*

- il-vitamina B6 tintxara mingħajr riċetta
- hu 50-150 mg kuljum malli tibda tara l-ewwel sinjali ta' ħmura jew tingiż.

## **5. Kif taħzen Celdoxome pegylated liposomal**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna.

Kunjett mhux miftuħ

Aħżen fi frigg (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friza.

Wara li jiġi dilwit

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu ġiet murija għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

Mill-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-kundizzjonijiet u ż-żmien tal-ħażna qabel l-użu, huma r-responsabbiltà ta' min jużah u m'għandhomx ikunu iżjed minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C. Kunjetti parzjalment użati għandhom jintremew.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li qed turi sinjali ta' preċipitazzjoni jew xi frak iehor.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Celdoxome pegylated liposomal

- Is-sustanza attiva hi doxorubicin hydrochloride. Kull ml ta' Celdoxome pegylated liposomal fih 2 mg ta' doxorubicin hydrochloride f' formulazzjoni liposomal pegilata.
- Is-sustanzi l-oħra huma N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3 phosphoethanolamine sodium salt (MPEG-DSPE), phosphatidylcholine, hydrogenated (soya bean) (HSPC), cholest-5-en-3 $\beta$ -ol, ammonium sulphate, sucrose, histidine, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH) u sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH). Ara sezzjoni 2 "Celdoxome pegylated liposomal fih iż-żejt tas-sojja u sodium".

### Kif jidher Celdoxome pegylated liposomal u l-kontenut tal-pakkett

Il-konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni huwa sterili, jgħaddi d-dawl minnu u aħmar b'pH ta' 6.5. Celdoxome pegylated liposomal huwa disponibbli f'kunjetti tal-ħġieġ b'10 ml (20 mg) jew 25 ml (50 mg).

Kull pakkett fih kunjett wiehed jew 10 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

YES Pharmaceutical Development Services GmbH  
Basler Straße 7  
61352 Bad Homburg  
Il-Ġermanja

### Manifattur

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Il-Ġermanja

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'.

### Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.

---

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss (ara sezzjoni 3):  
Kawtela għandha tiġi eżerċitata fl-immaniġġjar ta' Celdoxome pegylated liposomal. L-użu tal-ingwanti hu meħtieġ. Jekk Celdoxome pegylated liposomal imiss mal-ġilda jew mal-mukuża, aħsel minnufih u sew b'ilma u sapun. Celdoxome pegylated liposomal għandu jiġi mmaniġġjat u jintrema b'mod konsistenti ma dak ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer oħrajn.

Stabilixxi d-doża ta' Celdoxome pegylated liposomal li għandha tingħata (ibbażata fuq id-doża rakkomandata u l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent). Iġbed il-volum xieraq ta' Celdoxome pegylated liposomal f' siringa sterili. Għandha tiġi osservata teknika asettika bl-iżjed mod strett peress li f' Celdoxome pegylated liposomal m'hemmx sustanzi preservattivi jew batterjostatiċi. Id-doża xierqa ta' Celdoxome pegylated liposomal għandha tiġi dilwita f' soluzzjoni għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose qabel ma tingħata. Għal doži ta' < 90 mg, iddilwixxi Celdoxome pegylated liposomal f' 250 ml, u għal doži ta' ≥ 90 mg, iddilwixxi Celdoxome pegylated liposomal f' 500 ml.

Biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-infużjoni, id-doża tal-bidu għandha tingħata b'rata ta' mhux aktar minn 1 mg/minuta. Jekk ma tiġi osservata l-ebda reazzjoni, l-infużjonijiet ta' wara ta' Celdoxome pegylated liposomal ikunu jistgħu jingħataw fuq medda ta' 60 minuta.

Fil-programm ta' provi dwar kancer tas-sider, modifikazzjoni tal-infużjoni kien permess għal dawk il-pazjenti li kellhom reazzjoni għall-infużjoni kif ġej: 5 % tad-doża totali giet infuża bil-mod fl-ewwel 15-il minuta. Jekk ittollerata mingħajr reazzjoni, r-rata tal-infużjoni kienet irduppjata għall-15-il minuta li jmiss. Jekk ittollerata, l-infużjoni tlestiet fis-sieġha ta' wara b'hin tal-infużjoni totali ta' 90 minuta.

Jekk il-pazjent/a ikollu/ha sintomi bikrija jew sinjali ta' reazzjoni għall-infużjoni, waqqaf l-infużjoni immedjatament, aghħti il-premedikazzjonijiet xierqa (antistamini u/jew kortikosteroid li jaġixxi fuq perjodu ta' żmien qasir) u erġa' ibda b'rata iżjed baxxa.

L-użu ta' kwalunkwe dilwent ieħor minflok soluzzjoni għall-infużjoni ta' 5 % (50 mg/ml) glucose, jew il-preżenza ta' xi sustanza batterjostatika bħalma hu benzyl alcohol jista' jwassal għall-precipitazzjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal.

Huwa rakkomandat li l-pajp tal-infużjoni ta' Celdoxome pegylated liposomal jitqabbad mill-port tal-ġenb tal-infużjoni fil-vini ta' 5 % (50 mg/ml) glucose. L-infużjoni tista' tingħata minn vina periferali. Tużax ma' filtri fil-pajp.



**ANNEX IV**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal doxorubicin, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar il-mard interstizjali tal-pulmun mil-letteratura u r-rapporti spontani inkluż f'xi każijiet relazzjoni temporali mill-qrib, il-PRAC jikkunsidra relazzjoni kawżali bejn doxorubicin liposomal pegilat u l-mard interstizjali tal-pulmun hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom doxorubicin liposomal pegilat għandha tiġi emendata kif xieraq.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal doxorubicin is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom doxorubicin mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.